

ZUR PHARMAKOLOGIE
DER ANTACIDA

ERNST-ALBRECHT GELB

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. Zipf

ZUR PHARMAKOLOGIE DER ANTACIDA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Ernst-Albrecht Gelb
aus
Berlin

München 1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Zipf

Referent: Professor Dr. K. Zipf

Tag der Promotion: 28. Juli 1959

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Definition der Antacida	1
II. Therapeutisch gebräuchliche Antacida	2
III. Eigenschaften des "idealen" Antacidums	5
IV. Prüfung von Aluminium-Magnesium-silico- polyhydrat-Ultin (R) - auf Eignung als Antacidum	6
1. Wassergehalt	6
2. Säurebindung und Pufferungskapazität	7
3. Adsorptionsvermögen	13
4. Schutzwirkung bei experimentellem Ulcus Ventriculi	14
V. Besprechung der Ergebnisse	19
VI. Zusammenfassung der Ergebnisse	22
VII. Literaturnachweis	31
Lebenslauf	34

I. DEFINITION DER ANTACIDA

Antacida sind Stoffe, welche geeignet sind, pathologische Säurebildungen im Magen-Darmtrakt auf das physiologische Maß herabzusetzen, ohne die physiologischen Verdauungsvorgänge zu stören.

Bei Tier und Mensch kommen solche krankhaften Säurebildungen vor als Hyperacidität oder Superacidität, bei akuter und chronischer Gastritis, bei peroralen Säurevergiftungen und bei gastroenteralen Gärungsvorgängen mit starker Säurebildung.

Ihrem therapeutischen Zweck entsprechend müssen Antacida vor allem die Eigenschaft besitzen, "überschüssige" freie Salzsäure des Mageninhalts in gebundene Form überzuführen. Nach vielfachen klinischen Erfahrungen ist hierzu keine vollständige Neutralisation des Mageninhalts erforderlich. Es genügt vielmehr eine partielle Neutralisation, sog. "saure Pufferung" nach Hauschild (1), auf pH-Werte von 2,0 bis 3,0, um hyperacide Beschwerden und Schmerzen in den meisten Fällen zu beseitigen. Bei diesen pH-Werten werden die chemische Magenverdauung, die Magenperistaltik und die physiologische Magenentleerung entweder gar nicht oder nur unwesentlich gestört.

II. THERAPEUTISCH GEBRÄUCHLICHE ANTACIDA

Als Antacida ist eine große Anzahl von Substanzen empfohlen und mit mehr oder minder gutem therapeutischem Erfolg verwendet worden. Nur ein Teil dieser Antacida genügt jedoch allen therapeutischen Anforderungen.

Auch heute noch viel verwendet, aber in seinem therapeutischen Wert sehr umstritten ist Natriumbicarbonat (NaHCO_3) oder "doppelkohlensaures Natron". Das im Magensaft leicht lösliche, schwach alkalisch reagierende Salz neutralisiert freie Magensäure sehr schnell unter Bildung nicht unbeträchtlicher Mengen von freier Kohlensäure. In größerer Menge freigesetzte Kohlensäure führt nicht selten zu einer starken Aufblähung des Magens, die vor allem bei Säureverätzungen der Magenwand wegen Rupturgefahr nicht erwünscht ist. Freie Kohlensäure wirkt außerdem fördernd auf die Magenmotilität; die Magenentleerung wird beschleunigt. Damit wird jedoch die physiologische Magenverdauung vorzeitig unterbrochen.

Wesentliche Nachteile hat Natriumbicarbonat bei Überdosierung. Diese ist praktisch kaum zu vermeiden, da im Einzelfalle die für eine "saure Pufferung" (pH 2,0 - 3,9) erforderliche Menge nicht bekannt ist. Es kommt dabei zu einer vollkommenen Neutralisation oder gar Alkalisierung des Magensaftes. Claude Bernard (2) hat wohl als erster darauf hingewiesen, daß Natriumbicarbonat die Magensaftsekretion anregt. Seither ist oft festgestellt worden, daß Alkalisierung des Magensaftes durch Natriumbicarbonat zur reaktiven Säurebildung (sekundäre Hypersekretion, reaktiver Säurestoß) führt (3-7). Alkalisierende Natriumbicarbonatmengen führen aber auch nach Resorption des freien Alkalis im Darm zu einer allgemeinen Alkalose. Im übrigen besitzt Natriumbicarbonat in größeren Mengen eine leichte Abführwirkung und führt zu Verflüssigung von Mucin und Magensekret. Beide Wirkungen werden klinisch verschieden bewertet.

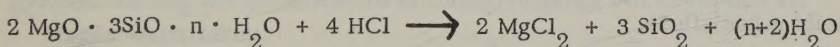
Schon im alten Griechenland wurde Calciumcarbonat (CaCO_3) als pulverisierte Korallen gegen Übersäuerung des Mageninhaltes angewendet. In gleichem Sinne verordnete Paracelsus Calciumcarbonat als pulverisierte Perlen. Calciumcarbonat neutralisiert in Form von Calcium carbonicum praecipitatum relativ rasch die Salzsäure des Magens unter Freisetzung von Kohlensäure und Bildung von Calciumchlorid. Im Überschuß gegeben macht es den Mageninhalt alkalisch und löst reaktive Säurebildung (8) aus. Es hat demnach ähnliche Nachteile wie Natriumbicarbonat. Calciumcarbonat stört jedoch den allgemeinen Säurebasenhaushalt nicht, weil die Calciumionen schwer resorbiert werden. Die

gewebsabdichtende Wirkung der Calciumionen findet ihren Ausdruck in einer adstringierenden, antiphlogistischen und leicht stopfenden Wirkung.

Zu den antacid wirkenden Erdalkalien gehören auch Magnesiumoxyd, Magnesiumhydroxyd und Magnesiumcarbonat. Die Bindung der Magensäure durch Magnesiumoxyd (MgO) oder Magnesia usta und Magnesiumhydroxyd ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), ferner Magnesiumperoxyd, erfolgt infolge schwerer Wasserlöslichkeit langsam. Für die therapeutische Anwendung ist eine solche protrahierte Wirkung durchaus erwünscht. In überschüssiger Menge machen alle drei Verbindungen den Magensaft stark alkalisch und verursachen reaktive Säurebildung (9, 10). Dagegen tritt keine Alkalose auf. Dieselbe Wirkung hat Magnesiumcarbonat (MgCO_3).

Magensäure setzt aus dem Carbonat Kohlensäure frei. Alle Magnesiumverbindungen wirken durch Bildung von löslichem Magnesiumchlorid leicht abführend und können zur Bildung von Magnesiumammoniumphosphat-Konkrementen Anlaß geben.

Eine beachtliche Stellung im Arzneischatz nehmen als Antacida die Silicate ein. Das ursprünglich viel verwendete Calciumsilikat ist wegen seines stark schwankenden Säurebindungsvermögens heute nur noch wenig im Gebrauch. An seine Stelle ist das von Mutch (11) im Jahre 1936 eingeführte Magnesiumtrisilikat ($\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot n \cdot \text{H}_2\text{O}$), ein Magnesiumsalz der Mesokieselsäure, getreten. Magnesiumtrisilikat reagiert mit der Magensalzsäure in folgender Weise:



Aus dem gebildeten Magnesiumchlorid und dem Natriumbicarbonat des Dünndarmsaftes entsteht Magnesiumcarbonat und Natriumchlorid. Das Siliciumdioxid wird im Magen zu kolloidaler Kieselsäure hydratisiert. Magnesiumtrisilikat hat sich in der Praxis als sehr leistungsfähiges Antacidum erwiesen (12, 13). Es ist in Wasser unlöslich und deshalb geschmacklos. Die Säurebildung erfolgt langsam ohne Alkalisierung des Magensaftes, ohne reaktive Säurebildung und ohne Störung des Säurebasengleichgewichtes. In größeren Gaben wirkt es allerdings durch das sich bildende Magnesiumchlorid abführend. Die Resorption von Fett und Kohlehydraten wird nicht beeinflusst, diejenige von Eiweiß leicht vermindert (14). Die bei der Umsetzung mit Magensalzsäure entstehende kolloidale Kieselsäure wirkt im Magen-Darmkanal als starkes Adsorbens für toxische Substanzen wie Histamin, Nicotin, Gärungs- und Fäulnisprodukte. Sie überzieht die entzündlich gereizte Magenschleimhaut, ebenso Ulcera ventriculi et duodeni mit einem schützenden Film.

Eine ähnliche Wirkung hat Dimagnesiumaluminiumtrisilikat. Ebenfalls als Antacidum und Adsorbens wirken kolloidales Aluminiumhydroxyd, kolloidales Aluminiumphosphat, basisches Aluminiumcarbonat, basisches Aluminium-glycinat und Natriumaluminiumsilikat. Alle diese Aluminiumverbindungen setzen sich mit der Magensalzsäure langsam unter Bildung von Aluminiumchlorid und Aluminiumoxychlorid um. Die entstehenden Aluminiumionen reagieren sofort mit Mucin und Eiweißstoffen und wirken leicht adstringierend. Auch nach großen Gaben wird der Magensaft nicht alkalisch; es treten weder reaktive Säurebildung noch Alkalose auf (15). Das kolloidale Aluminiumhydroxyd wirkt als Adsorbens bei intestinalen Intoxikationen und als schützender Film bei geschwürigen Prozessen der Magenschleimhaut (16, 17). Säurebindung und adsorptive Eigenschaften hängen stark von der Beschaffenheit des Aluminiumhydroxydgel ab. Kolloidales Aluminiumhydroxyd und basisches Aluminiumcarbonat bilden im Darm unlösliche und damit nicht resorbierbare Phosphatkomplexe. Die Phosphatausscheidung im Harn wird dadurch vermindert, die Phosphatelimination in den Faeces vermehrt (18). Kolloidales Aluminiumphosphat stört hingegen die enterale Phosphatresorption nicht. Aluminiumverbindungen wirken hemmend auf die Pepsinaktivität (19), eine Wirkung, die bei der Behandlung des Ulcus ventriculi von therapeutischer Bedeutung sein kann. Die enterale Gesamtverdauung scheint nicht gestört zu werden, da die Zusammensetzung der Faeces sich nicht ändert (20, 21). Die Untersuchung der Partialfunktionen hat jedoch gezeigt, daß die enterale Resorption von Aminosäuren, Ascorbinsäure, Glucose (22), ferner von Vitamin A (23) und besonders von Tetracyclinen (24) durch Aluminiumsalze gehemmt wurden. Die Fettresorption bleibt unbeeinflusst.

Natriumaluminiumsilikat vereinigt als Antacidum, Adsorbens und Adstringens die Eigenschaften des kolloidalen Aluminiumhydroxyds mit denen der kolloidalen Kieselsäure.

Außer den genannten Antacida sind in neuerer Zeit sog. Ionenaustauscher vom Typus "Amberlite" und "Resinate" zur Behandlung der Hyperacidität empfohlen worden. Es handelt sich dabei um unlösliche Polymerisate ohne pharmakologische Eigenwirkung. Als Kationenaustauscher binden sie im Magen Salzsäure, die im Darm wieder gegen Alkali ausgetauscht wird. Ionenaustauscher wirken weder stopfend noch abführend, stören die Phosphatresorption nicht, inaktivieren jedoch Pepsin (25). Verglichen mit den "chemischen" Antacida haben Ionenaustauscher nur ein relativ geringes Säurebindungsvermögen.

III. EIGENSCHAFTEN DES "IDEALEN" ANTACIDUM

Keines der besprochenen Antacida genügt, wie die kritische Betrachtung zeigt, voll und ganz allen therapeutischen Forderungen oder ist völlig frei von Nebenwirkungen; denn nach den heute geltenden Gesichtspunkten muß ein "ideales Antacidum" folgende Eigenschaften besitzen:

- a) Schnelle und anhaltende Neutralisation freier Magensalzsäure - zur Beseitigung von Hyperacidität.
- b) Hohes Pufferungsvermögen im pH-Bereich von 2,0 - 3,0 - zur Erhaltung optimaler enzymatischer Magenverdauung.
- c) Keine Alkalisierung des Magensaftes durch große Gaben - wegen Störung der Magenverdauung durch vorzeitige Entleerung des Mageninhaltes und Inaktivierung der proteolytischen Magenfermente.
- d) Keine reaktive Säurebildung durch freies Alkali oder freie Kohlensäure - wegen Gefahr von Hypersekretion und Hyperchlorhydrie des Magens.
- e) Keine Kohlensäurebildung oder sonstige Gasbildung - wegen Beschwerden durch Magendehnung und Rupturgefahr bei Säureverätzung der Magenwand.
- f) Keine Störung der Magen- und Darmmotilität - keine Abführwirkung, keine Stopfwirkung, keine Koliken.
- g) Keine Störung der chemischen Verdauungsvorgänge und Resorption im Magen-Darmtraktus.
- h) Keine alkalotische Verschiebung des Säurebasengleichgewichts.
- i) Keine lokalen Nebenwirkungen hinsichtlich Geruch, Geschmack und Gewebsverträglichkeit.
- k) Völlige Unschädlichkeit bei einmaligem und dauerndem Gebrauch.

IV. PRÜFUNG VON ALUMINIUM-MAGNESIUM-SILICOPOLYHYDRAT AUF EIGNUNG ALS ANTACIDUM

Diesen Idealforderungen kommen bisher am nächsten die kolloidalen Aluminium- und Kieselsäureverbindungen. Es lag deshalb nahe, die wertvollen Eigenschaften beider Stoffgruppen therapeutisch nutzbar zu machen. Dies wurde zunächst versucht durch die Einführung des Natriumaluminiumsilikats und durch Kombination von Erdalkalisilikaten mit kolloidalem Aluminiumhydroxyd. Es gibt jedoch noch einen anderen Weg, um das erstrebte Ziel zu erreichen. Durch chemische Umsetzung gelöster Aluminium- und Magnesiumsalze mit Alkalisilikaten gelingt es bei Einhaltung bestimmter und konstanter Bedingungen, Aluminium-Magnesium-Doppelsalze der Kieselsäure mit kolloidaler Struktur zu erhalten. Die Prüfung eines solchen von R. Fricke (26) hergestellten Aluminium-Magnesiumsilicopolyhydrates war Gegenstand der vorliegenden Abhandlung.

Aluminium-Magnesium-silicopolyhydrat, unter dem Namen "Ultin [®]" im Handel¹⁾ ist ein homogenes, sehr feinteiliges und lockeres Pulver. Ultin ist in reinem Wasser unlöslich und erteilt dem Lösungsmittel eine praktisch neutrale Reaktion vom pH = 6, 8 (27). In verdünnten Säuren löst sich Ultin nur langsam, in stärkeren dagegen unter Bildung von löslichen Aluminium- und Magnesiumsalzen und kolloidaler Kieselsäure in Gelform.

Zur Prüfung der therapeutisch nutzbaren Eigenschaften des Ultins wurden untersucht:

der Wassergehalt;

die Säurebindung und das Pufferungsvermögen,

das Adsorptionsvermögen, und

der Einfluß auf experimentelle Ulcera ventriculi im Tierversuch. Als Vergleichssubstanzen wurden mituntersucht Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxydgel trocken.

1. Wassergehaltsbestimmung:

Der Wassergehalt wurde in folgender Weise bestimmt: Je 1,0 g der pulverförmigen Substanzen wurde im Trockenschrank bei +110° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Eine höhere Trocknungstemperatur wurde vermieden, um

1) Hersteller: Dr. Rentschler u. Co. Chemisch-pharmazeutische Fabrik,
Laupheim, Württemberg

Veränderungen der chemischen und physikalischen Struktur auszuschalten. Ergebnisse: Als Mittelwerte aus je 3 Bestimmungen wurden folgende Werte für den Wassergehalt gefunden:

Ultin (Aluminium-Magnesium-silicopolyhydrat)	17, 21 %
Magnesiumtrisilikat	20, 63 %
Aluminiumhydroxydgel	28, 70 %

2. Säurebindung und Pufferungsvermögen:

Für die Beurteilung der Antacida ist die Kenntnis des Säurebindungsvermögens und der Pufferungskapazität von wesentlicher Bedeutung.

Zur Bestimmung des Säurebindungsvermögens von Antacida sind vor allem von angelsächsischen Autoren eine Reihe von in vitro-Methoden beschrieben worden (27 - 34). Für die exakte Prüfung von Antacida vom Silikattypus hat Mutch (11) einen wertvollen Beitrag geliefert. Trotz aller Bemühungen ist eine vollkommen befriedigende Standardmethode allerdings bis heute noch nicht vorhanden. Das Säurebindungsvermögen wasserunlöslicher Antacida kann in vitro nach dem "Titrationsverfahren" bestimmt werden. Hiermit können die absoluten Neutralisationswerte und der zeitliche Ablauf der Säurebindung ermittelt werden. Beispiele hierfür sind die Methode der Britischen Pharmacopoe 1953 (34) für Magnesiumtrisilikat, das von Mutch (11) verwendete Verfahren zur Untersuchung von Magnesiumsilikaten und die Methode der US-Pharmacopeia XV zur Prüfung von Aluminiumhydroxyd und Magnesiumtrisilikat (35). Hierbei wird eine bekannte Menge des Antacidum mit einem überschüssigen Volumen Salzsäure von bekannter Stärke für eine bestimmte Zeit unter stetem Rühren bei konstanter Temperatur in Kontakt gebracht. Nach Ablauf der Versuchszeit wird in einem aliquoten Teil des Filtrats die nicht gebundene Salzsäure durch Titration unter Verwendung eines geeigneten Indikators bestimmt. Aus dem gefundenen Wert kann in bekannter Weise das Säurebindungsvermögen pro Gewichtseinheit Antacidum berechnet werden. Die Ergebnisse der Titrationsmethode sind abhängig von der physikalischen Struktur des Antacidum, von der Antacidum-Menge, von der Einwirkungsdauer von Prüfsubstanz und Salzsäure, von der Salzsäurekonzentration, von der Reaktionstemperatur und von dem verwendeten Indikator. Elektronenmikroskopische Untersuchungen (36) haben gezeigt, daß das Säurebindungsvermögen in umgekehrtem Verhältnis zur kristallinen Struktur eines Antacidum steht. Zur Feststellung der Sofortwirkung wurden kurze Reaktionszeiten, zur Erfassung der protrahierten Wirkung längere Versuchszeiten gewählt. Als

Salzsäurekonzentrationen dienen gewöhnlich 0,005, 0,1 oder 1 n-Lösungen. Das Säurebindungsvermögen von Antacida ist sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei Körpertemperatur ($37 - 38^{\circ}\text{C}$) untersucht worden. Nach den Untersuchungen von Mutch (11) weichen die Ergebnisse jedoch nicht wesentlich voneinander ab. Bei der Prüfung von 1 g eines Magnesiumsilikates ergab sich bei einstündiger Reaktionszeit eine Säurebindung von 117 ml 0,1 n-Salzsäure bei 24°C , von 121 ml bei 37°C und von 125 ml bei 56°C . Als Indikatoren fanden Verwendung Methylrot (pH 4,2-6,3), Methylorange (pH 3,1-4,4), Dimethylaminoazobenzol (pH 2,9-4,0), Bromphenolblau (pH 3,0-4,6), Bromthymolblau (pH 6,0-7,6), Thymolblau (pH 1,2 - 2,8) und andere.

Für die Bestimmung der Pufferungskapazität sind in der Literatur zahlreiche in vitro-Methoden (3, 7, 8) angegeben, die sich der fortlaufenden elektrometrischen pH-Messung bedienen. Bei allen wird durch eine geeignete Versuchsanordnung angestrebt, die physiologischen und pathophysiologischen Verhältnisse im Magen bei Hyperacidität nachzuahmen.

Nach einem Vorschlag von Booth und Dale (37) können die verwendeten Methoden in zwei Gruppen eingeteilt werden:

Bei der 1. Gruppe wird in gewissen Intervallen jeweils eine bestimmte Menge von "künstlichem Magensaft" (HCl mit und ohne Magenfermente) zugegeben.

Bei der 2. Gruppe werden in bestimmten Intervallen eine gewisse Menge "künstlicher Magensaft" zugesetzt und entnommen.

In unseren eigenen Versuchen wurde die Säurebindung ebenfalls mittels Titrationverfahren und die Pufferungskapazität durch fortlaufende elektrometrische pH-Messung bestimmt.

a) Bestimmung des Säurebindungsvermögens durch Titration

Unsere eigenen Versuche wurden bei Zimmertemperatur ($20 - 22^{\circ}\text{C}$) durchgeführt. Je 200 mg des Antacidums wurden in einem Erlenmeyerkolben mit 60,0 ml 0,1 n-Salzsäure geschüttelt. Nach 4 Stunden, 24 Stunden, 2 Tagen, 4 Tagen und 7 Tagen wurde das Antacidumsäuregemisch zentrifugiert, filtriert, von dem Filtrat jeweils ein aliquoter Teil (30 ml) entnommen und mit 0,1 n-Natronlauge gegen verschiedene Indikatoren titriert. Zur genauen Bestimmung des Farbumschlages wurden Kontrolllösungen mit Indikatorzusatz zum Vergleich herangezogen. Als Indikatoren wurden benutzt:

Thymolblau	pH 1,2 - 2,8
Tropäolin	pH 1,4 - 2,6
Bromphenolblau	pH 3,0 - 4,6
Methylorange	pH 3,1 - 4,4
Mischindikator	pH 3,6
nach Jersin (1, 0)	

Die in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Werte der neutralisierten 0,1 n-Salzsäure beziehen sich auf 1 g der bei 110⁰ C bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Antacida.

Bei Verwendung von Thymolblau als Indikator wurden von 1,0 g Ultin folgende Mengen 0,1 n-Salzsäure gebunden:

nach 4 Stunden	279,0 ml
nach 24 Stunden	286,1 ml
nach 2 Tagen	285,0 ml
nach 4 Tagen	286,1 ml
nach 7 Tagen	283,3 ml

Von 1,0 g Magnesiumtrisilikat wurden gebunden:

nach 4 Stunden	162,5 ml
nach 24 Stunden	166,6 ml
nach 2 Tagen	168,6 ml
nach 4 Tagen	165,0 ml
nach 7 Tagen	167,5 ml

Von 1,0 g Aluminiumhydroxyd wurden gebunden:

nach 4 Stunden	290,5 ml
nach 24 Stunden	300,0 ml
nach 2 Tagen	297,6 ml
nach 4 Tagen	296,2 ml
nach 7 Tagen	292,0 ml

Bei Verwendung von Bromphenolblau als Indikator wurden von jeweils 1,0 g Trockensubstanz folgende Mengen 0,1 n-Salzsäure gebunden:

	Ultin	Magnesium- trisilikat	Aluminium- hydroxyd
nach 4 Stunden	262,1 ml	157,4 ml	287,7 ml
nach 24 Stunden	280,2 ml	161,3 ml	297,6 ml
nach 2 Tagen	277,8 ml	162,5 ml	294,8 ml
nach 4 Tagen	279,0 ml	258,9 ml	298,8 ml
nach 7 Tagen	276,6 ml	161,3 ml	290,5 ml

Da sich für das Säurebindungsvermögen nach mehr als 24 Stunden keine wesentlich steigenden Werte ergaben, wurden in den folgenden Versuchen nur die nach 24 Stunden von 1,0 g Antacidum gebundenen Mengen 0,1 n-Salzsäure ermittelt.

Bei der Titration mit Tropäolin als Indikator wurden gebunden:

von 1,0 g Ultin	282,6 ml	0,1 n-HCl
von 1,0 g Magnesiumtrisilikat	163,8 ml	0,1 n-HCl
von 1,0 g Aluminiumhydroxyd	298,8 ml	0,1 n-HCl

mit Methylorange als Indikator

von 1,0 g Ultin	276,0 ml	0,1 n-HCl
von 1,0 g Magnesiumtrisilikat	155,9 ml	0,1 n-HCl
von 1,0 g Aluminiumhydroxyd	293,1 ml	0,1 n-HCl

und mit dem Mischindikator nach Jersin

von 1,0 g Ultin	279,0 ml	0,1 n-HCl
von 1,0 g Magnesiumtrisilikat	160,2 ml	0,1 n-HCl
von 1,0 g Aluminiumhydroxyd	294,8 ml	0,1 n-HCl

Aus allen Titrationsversuchen geht hervor, daß die maximale Säurebindung bei allen drei untersuchten Antacida im wesentlichen schon nach 4 Stunden erreicht ist und nach 24 Stunden praktisch keine Änderung mehr erfährt. In quantitativer Hinsicht rangieren die untersuchten Antacida bei Zugrundelegen des 24-Stunden-Wertes in der Reihenfolge

kolloidales Aluminiumhydroxyd
 Aluminium-Magnesium-silico-polyhydrat (Ultin)
 Magnesiumtrisilikat.

b) Bestimmung der Pufferkapazität durch fortlaufende elektrometrische Messung

Die elektrometrische pH-Bestimmung erfolgte mit dem pH/rH-Ionostat und der Einstabmeßkette (Typ 402-S) der Dr. W. Ingold GmbH. Das Gerät ist für Serienmessungen sehr geeignet; die Einstabmeßkette ermöglicht im Reagenzglas noch eine pH-Bestimmung mit 1 - 2 ml Flüssigkeit. Die Durchführung der Versuche erfolgte nach drei Methoden:

Methode 1:

Als "künstlicher Magensaft" wurde 0,1 n-HCl verwendet. Die pH-Bestimmung erfolgte jeweils bei 37,5° C.

Auf einen Zusatz von Fermenten und Puffersubstanzen, wie ihn Brindle (30) vorschlägt, wurde verzichtet. Ohne derartige Zusätze läßt sich der Einfluß der einzelnen Antacida nach Clemow und Lowry (38) besser erfassen.

Im einzelnen wurde entsprechend den Angaben von Fuchs (39) vorgegangen:

1,0 g Ultin, 1,0 g Aluminiumhydroxyd und 2,0 g Magnesiumtrisilikat wurden mit jeweils 50 ml 0,1 n-HCl versetzt und bei 37,5° C unter ständigem Rühren gehalten. In Abständen von je 10 Minuten wurde die pH-Bestimmung vorgenommen und anschließend jeweils 20 ml 0,1 n-HCl zugegeben. Mit der Vorlage von 50 ml 0,1 n-HCl wurde die bei Hyperacidität im Magensaft vorhandene freie, also ungebundene Salzsäure, mit der fraktionierten Zugabe von je 20 ml 0,1 n-HCl die Säuresekretion nachgeahmt. Gute Übereinstimmung mit in vivo Versuchen (39) lassen diese Methode als besonders geeignet erscheinen.

Die Ergebnisse sind in Fig. 1 und 2 graphisch dargestellt. Danach verhalten sich Ultin und kolloidales Aluminiumhydroxyd etwa gleich. Der pH-Wert des "künstlichen Magensaftes" steigt schnell von pH 1,0 in den Bereich von pH 3,0 bis 4,0 an; die freie ungebundene HCl wird also rasch beseitigt. Auf diesem Stand, der die Aktivität der Magenfermente noch nicht einschränkt, bleibt der pH-Wert trotz stetiger Zugabe von HCl längere Zeit stehen. Ganz anders verhält sich Magnesiumtrisilikat. Mit doppelter Gewichtsmenge kommt es zunächst zu einer Zunahme des pH-Wertes von pH 1,0 auf etwa pH 5,0 bzw. bis nahe an den Neutralpunkt. In diesem pH-Bereich ist die Wirkung der Magenfermente schon erheblich gestört. Bei stetigem Zusatz von HCl

sinkt als Zeichen des geringeren Säurebindungsvermögens und der beschränkten Pufferungskapazität der pH-Wert nach relativ kurzer Zeit wieder stark bis unter pH 3, 0 ab.

Methode 2:

In weiteren Versuchen wurde die Abhängigkeit des Wirkungsverlaufes von der Rührgeschwindigkeit unter Beibehaltung der übrigen Versuchsbedingungen der Methode I untersucht. In einem Teil der Versuche wurde der "künstliche Magensaft" kontinuierlich mit einem Rührwerk durchgerührt. In den anderen Versuchen wurde lediglich alle 5 Minuten 15 Sekunden lang mit einem Glasstab mäßig umgerührt.

Der charakteristische Verlauf der pH-Kurve ist in Fig. 3-5 dargestellt. Für Ultin und kolloidales Aluminiumhydroxyd war die verschiedene Rührgeschwindigkeit ohne Einfluß.

Dagegen war der Einfluß von Magnesiumtrisilikat auf die pH-Kurve sehr stark von der Rührgeschwindigkeit abhängig. Bei starkem Rühren stieg der pH-Wert rasch von pH 1, 0 auf etwa pH 6, 0 an, während bei schwachem Rühren nur ein etwas protrahierter Anstieg auf etwa pH 4, 0 erfolgte.

Methode 3:

Armstrong und Martin (40) haben vorgeschlagen, nicht nur in Intervallen von je 10 Minuten 20 ml 0, 1 n-HCl zuzugeben (Nachahmung der Säuresekretion), sondern auch vorher je 20 ml "künstlichen Magensaft" zu entnehmen. Mit der Entnahme soll der ständigen Magenentleerung experimentell Rechnung getragen werden. Ähnliche Versuche wurden in folgender Anordnung durchgeführt.

Je 1, 5 g Ultin und kolloidales Aluminiumhydroxyd bzw. 3, 0 g Magnesiumtrisilikat in 150 ml 0, 05 n-HCl eingebracht und bei 37, 5° C ständig gerührt. In Intervallen von je 10 Minuten wurden der pH-Wert elektrometrisch gemessen, 20 ml "künstlicher Magensaft" entnommen und 20 ml 0, 1 n-HCl hinzugegeben.

Die Ergebnisse sind in Fig. 6 graphisch dargestellt. Auch bei dieser Versuchsanordnung verhalten sich Ultin und kolloidales Aluminiumhydroxyd analog und ähnlich wie bei Methode 1 und 2. In den Versuchen mit Magnesiumtrisilikat findet sich wieder der starke pH-Anstieg bis nahe an den Neutralisationspunkt und der schroffe pH-Abfall unter pH 3, 0.

2. Adsorptionsvermögen:

Zu den Eigenschaften eines "idealen Antacidum" kann auch das Adsorptionsvermögen gerechnet werden.

In diesem Zusammenhang interessiert in erster Linie die Adsorption von Stoffen, die in sicherer oder mutmaßlicher Beziehung zur Hyperacidität und Ulcusbildung stehen. Als solche Stoffe kommen in Betracht Histamin und Antihistamine, cholinergische Wirkstoffe, saure und basische Substanzen, Gärungs- und Fäulnisprodukte und Fermente. Da die Antacida per os gegeben werden, stellt sich auch die Frage, ob eine Adsorption von tierischen und pflanzlichen Giften erfolgt. Mutch (11) hat in vitro und in vivo eine Auswahl von Magnesiumsilikaten auf ihr Adsorptionsvermögen für Farbstoffe; Kolloide, Alkaloide und Bakterientoxine untersucht. Grote und Woods (54) ebenso Zupko (56) ermittelten im Tierversuch die adsorptiven Eigenschaften verschiedener handelsüblicher "Aluminium-Antacida" gegenüber einigen anticholinergischen Wirkstoffen.

Die Prüfung des Adsorptionsvermögens erfolgte in unseren Versuchen in Anlehnung an die Versuchsanordnung von Mutch (11).

a) Versuche mit Methylenblau

a) Qualitativer Nachweis:

Um einen Überblick über die Größenordnung der Adsorption zu gewinnen, wurden zunächst halbquantitative Versuche durchgeführt. Hierzu wurden je 0,25 g Ultin, Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd mit 10 ml 0,01 %iger Methylenblaulösung gemischt und bei 22° C geschüttelt. Nach 5 Stunden wurde die Antacida-Farbstoff-Suspension scharf zentrifugiert und die Farbe der überstehenden Flüssigkeit verglichen mit derjenigen einer 0,01 %igen Methylenblau-Standardlösung.

Die Versuche zeigten, daß die Farbstofflösung durch Magnesiumtrisilikat vollkommen, durch Ultin und Aluminiumhydroxyd stark entfärbt wurde.

b) Quantitative Bestimmung:

In einer 1. Versuchsreihe wurden je 0,5 g Ultin, Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd mit 50 ml einer 0,1 %igen wässrigen Methylenblaulösung gemischt und ständig geschüttelt. Nach 24 bis 48 Stunden wurde

scharf zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit spektrophotometrisch analysiert. Das Ergebnis ist in Abb. 1 aufgeführt. Danach wird Methyleneblau unter den gewählten Versuchsbedingungen von Magnesiumtrisilikat am stärksten und von Ultin am schwächsten adsorbiert. Ferner zeigen die Versuche, daß bei allen drei Adsorbentien die Farbstoffadsorption nach 24-stündigem Kontakt nur noch wenig ansteigt.

In einer 2. Versuchsreihe wurden je 0,5 g Ultin, Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd mit je 50 ml 0,1 n-HCl mit 0,1 % Methyleneblau gemischt, geschüttelt und nach 24 Stunden scharf zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde wieder spektrophotometrisch analysiert. Aus den Ergebnissen in Abb. 2 geht hervor, daß in salzsaurer Lösung Methyleneblau von Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd etwa gleichstark und stärker als durch Ultin adsorbiert wird.

3. Versuche mit Histamin:

Zur Bestimmung des Adsorptionsvermögens für Histamin wurden je 1,0 g Ultin, Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd mit verschiedenen Mengen einer 0,02 %igen wässrigen Lösung von Histamindihydrochlorid geschüttelt und die Suspension nach 5 Stunden scharf zentrifugiert. Die Histamin-Bestimmung erfolgte mittels der Diazoreaktion nach den Angaben der Pharmacopoea Helvetica V im Vergleich mit einer Histamin-Standardlösung.

Unter den gewählten Versuchsbedingungen wurden von je 1 g Trockensubstanz

Ultin	4,8 mg
Magnesiumtrisilikat	12,6 mg
Aluminiumhydroxyd	5,6 mg

Histamin adsorbiert. Auch für Histamin erwies sich das Adsorptionsvermögen von Magnesiumtrisilikat am höchsten.

4. Schutzwirkung bei experimentellen Ulcus ventriculi

Von Shay (41) wurde gezeigt, daß bei Störung der Blutversorgung des Magens durch Anlegen einer Ligatur dicht unter dem Pylorus bei der Ratte experimentell Ulcera ventriculi erzeugt werden können. Auch durch lokale Reizung bzw. Schädigung der Magenschleimhaut mit Silbernitrat, Acetylsalicylsäure oder Radium (42) kann man experimentell Magengeschwüre erzeugen. Alle

diese Methoden haben sich hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse als unbefriedigend erwiesen. Madden (43) u. a. lehnen ohnedies solche Methoden mit der Begründung ab, daß die Pathogenese solcher künstlicher Ulcerationen in keiner Beziehung zu derjenigen der echten *Ulcera ventriculi et duodeni* steht.

Eine andere, in letzter Zeit mehrfach verbesserte Methode für Erzeugung von *Ulcera ventriculi* bedient sich des Histamins. Durch mehrfache Injektion von Histamin ohne oder mit Einschaltung von Hungertagen lassen sich bei Versuchstieren *Ulcera* im Magen und Duodenum erzeugen. Als Ursache der Ulcusbildung wird die Verminderung der Resistenz der Magendarmschleimhaut gegen den Magensaft und die ständige Anregung von Peristaltik und Magensaftsekretion durch Histamin angesehen (44, 45). Versuche dieser Art wurden von Matsueda (46), Büchner (47), Deutsch (48) und anderen an Ratten, Kaninchen und Hunden ausgeführt. Die Ergebnisse waren hinsichtlich der Regelmäßigkeit und Häufigkeit des Auftretens von Geschwüren starken Schwankungen unterworfen.

Durch Erhöhung der täglichen Histamindosis oder durch Zufuhr von HCl oder Pepsinsalzsäure anstelle von Trinkwasser (49) waren keine nennenswert besseren Ergebnisse zu erzielen. Bei Ratten traten oft nur Geschwüre im Vormagen und nicht im Drüsenmagen, der seiner anatomischen Beschaffenheit nach dem Magen des Menschen entspricht, auf.

Seitdem man durch die Antihistamine in der Lage ist, ein Vielfaches der tödlichen Histamindosen zu injizieren, konnten mit einiger Sicherheit beim Meerschweinchen *Ulcera* erzeugt werden. Dagegen waren die Ergebnisse bei Ratten immer noch ungenügend. Dabei wäre gerade die Ratte aus Ernährungsgründen - im Gegensatz zum Meerschweinchen - für vergleichende Auswertungen das geeignetere Versuchstier. Statt die Einzeldosis zu erhöhen, hat man auch die Zahl der Injektionen bis zu einer Injektionsfolge von 30 Minuten erhöht. Harrison und Mitarbeiter arbeiteten nach einer Methode von Hay (50), indem sie die täglichen Dosen von Histamin (0,25 mg/kg) und Antihistamin (Benadryl 7 mg/kg) in etwa 0,1 ml einer Wachs-Öl-Mischung subcutan und intramuskulär den Meerschweinchen injizierten. Die Resorption des "Depothistamins" dauerte ungefähr 24 Stunden. Wie die Autoren mitteilen, entstehen bei nicht ganz genauer Einhaltung der angegebenen Herstellung des Präparates, z.B. bei etwaigem Wassergehalt des Histamins oder nicht vollständiger homogener Verteilung keine *Ulcera*. In ähnlicher Weise wurden auch Versuche an Kühen, Kälbern, Enten, Schweinen,

Katzen, Hunden, Affen und Kaninchen gemacht. Bei Kühen und Schweinen traten in 100 % der Fälle Ulcera auf, bei Affen in 28 %, bei Kaninchen nur in 20 % und bei den übrigen Tieren in 80 %.

Eine andere Methode, die, an männlichen weißen Ratten erprobt, bei allen Versuchstieren multiple Ulcera im Drüsenmagen hervorrief, wird von Overzier (42) empfohlen. An drei hintereinanderliegenden Hungertagen wird den Tieren je 0,1 mg Histamin in 1 ccm/100 g Tier zweimal täglich in Form einer langsamen Injektion von etwa 90 Minuten Dauer mit Hilfe einer elektrisch betriebenen Spritze intraperitoneal appliziert. Noch eine zweite Methode wird von Overzier als geeignet angegeben. Nach 2 Hungertagen wird den Tieren am dritten Tag 0,2 mg Histamin in 2 ccm/100 g Tier langsam in zwei Minuten intraperitoneal injiziert und am vierten Tag morgens den noch nüchternen Tieren 1 ccm Cortiphyson subcutan eingespritzt. Die Hungertage, die Anwendung von ACTH und als neue Momente die abnorm langsame und außerdem intraperitoneale Injektion sind für den Erfolg entscheidend. Anstelle der hohen Histamindosen treten als wesentliche Faktoren Dauer und Ort der Injektionen in den Vordergrund. Overzier nimmt auf Grund histologischer Untersuchungen an, daß Wandschädigungen der Kapillargefäße und Spasmen durch Histamin als Ursache der Geschwürbildung in Betracht kommen.

Die immer wieder geforderte Heranziehung von experimentell erzeugten Magengeschwüren zur Prüfung der Wirkung von Arzneimitteln ist bisher wegen der Unsicherheit der Methoden nur relativ selten erfolgt. Auch wir haben diese Methodik herangezogen und versucht, nach dem Verfahren von Roulet (51) am Meerschweinchen Magen- oder Darmgeschwüre zu erzeugen. Hierbei erhielten 38 männliche Meerschweinchen von 230 - 290 g Körpergewicht 18 Tage lang täglich subcutan 0,7 mg/100 g Antistin und 30 Minuten später 1,0 mg/100 g Histamindihydrochlorid. Durch das Antihistamin Antistin wurde der häufig tödliche Histamin-Bronchospasmus verhindert.

Die eine Hälfte der Versuchstiere wurde in gleicher Weise weitere 18 Tage behandelt. Die zweite Hälfte der Versuchstiere erhielt neben Antistin-Histamin zusätzlich zweimal täglich 0,3 g Ultin in 2 ml Stärkelösung suspendiert mit der Schlundsonde zugeführt. Die überlebenden 32 Meerschweinchen wurden am Tage nach der letzten Histamininjektion getötet und seziiert. Die Speiseröhre, der Magen und der Dünndarm wurden mit Formollösung fixiert, in Paraffin eingebettet und die Schnitte im Haemalaun-Eosin-Lösung und nach van Gieson gefärbt und mikroskopisch untersucht. Während des Versuches wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Die wöchentliche Gewichtskontrolle ergab eine durchschnittliche Zunahme von 20 g pro Tier. Gewichtsmäßig und im Ernährungszustand konnten keine Unterschiede zwischen den mit relativ hohen Ultingaben behandelten und den unbehandelten Tieren festgestellt werden. Auch über längere Zeit und in großen Dosen verabreicht, übte das Ultin demnach keine toxische oder die Verdauungstätigkeit beeinträchtigende Wirkung aus.

Einige Tiere litten kurze Zeit nach der Histamininjektion an einer, durch krampfartiges, stoßweises Ein- und Ausatmen gekennzeichneten Atemnot, die über etwa eine halbe Stunde andauerte.

Mehr oder weniger ausgeprägter Haarausfall, Quaddelbildung und vermehrter Juckreiz an den Injektionsstellen waren nach 8 - 10 Tagen und im weiteren Verlauf in zunehmendem Maße bei allen Tieren zu beobachten. Bei 5 Tieren trat eine ohne Behandlung wieder abklingende, akute, nicht eitrig-eitrige Keratitis superficialis auf. Nach 8 - 12 Tagen gingen 6 Meerschweinchen an Perforation eines oder mehrerer Magengeschwüre und nachfolgender akuter, diffuser Peritonitis zugrunde. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen wie Magendurchbrüche, Verwachsungen des Magens mit dem Bauchfell, der Leber und der Milz, Schleimhautdefekte, diffuse oder fleckige Rötung, namentlich in der Pylorusgegend, waren hier wesentlich stärker ausgeprägt als bei allen anderen Tieren, die später zur Sektion kamen.

Die Auswertung der Versuchsergebnisse ergab folgendes:

I. 16 Versuchstiere ohne Ultin-Behandlung

3 Tiere ohne peptische Veränderungen;

2 Tiere nur mit oberflächlichen Defekten, Epithelablösungen, geringgradige Nekrose der Mucosa;

11 Tiere mit mehr oder minder großen und tiefgreifenden, bei 2 Tieren im Duodenum gelegenen Ulcera, Größe bis zu 1 mm Durchmesser, Anzahl bis zu höchstens 3 Geschwüren pro Tier, wobei die Ulcera sehr oft dicht nebeneinander lagen. In 5 Fällen subserös gelegene, von außen weißlich aussehende Schwielen. Bei 2 Tieren Verwachsungen mit dem Peritoneum. Die Geschwüre lagen vorwiegend in dem Fundusgebiet. Vernarbungen oder bindegewebige Regeneration wurden in keinem Präparat gesehen, nur schwach entwickeltes Granulationsgewebe.

II. 16 Versuchstiere mit Ultin behandelt:

- 2 Tiere ohne peptische Veränderungen;
- 3 Tiere mit nur oberflächlichen Erosionen,
- 1 Tier mit lediglich einer stärkeren Rötung im Bereich der Pylorusdrüsen-schleimhaut;
- 3 Tiere ohne Ulcerationen, jedoch mit von Epithel überzogenen Schleimhautnarben;
- 8 Tiere mit Ulcera, 1 Ulcus duodeni. Die Geschwüre reichen im allgemeinen nur bis zur Submucosa, selten dringen sie bis zur Muskularis vor. Gut entwickelte Granulationen, beginnende bindegewebige Wucherungen im Bereich des Demarkationswalls.

Pauls u. a. (52) haben zur Beurteilung der kurativen Wirkung von Heilmitteln auf experimentelle Magen-Darm-Geschwüre ein besonderes Auswertungsverfahren vorgeschlagen. Danach würde das Ergebnis unserer Versuche folgendermaßen zu beurteilen sein:

Art der Versuchstiere	<u>Zahl der Ulcera-Tiere</u> Gesamtzahl der Tiere	% der Tiere mit Ulcera	Durchschnittl. Grad der Ulcerationen	Index der Ulceration
I. ohne Ultin	$\frac{13}{16}$	81,2	1,6	1,3
II. mit Ultin	$\frac{10}{16}$	62,5	1,2	0,75

Errechnung des durchschnittlichen Grades der Ulceration: Der Magen eines jeden Versuchstieres wird beurteilt mit Werten von 0 - 4, dann der arithmetische Mittelwert berechnet. Der Index der Ulceration = durchschnittliche Grad der Ulceration mal % der Tiere mit Ulcera mal 1/100.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die wiederholt aufgestellte Forderung, nach bestimmten, einheitlichen Methoden die Prüfung handelsüblicher Antacida auszurichten (54), kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur unterstrichen werden. Aus der Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen und vergleichenden Prüfungen antacider Substanzen sind oft von ein und demselben Präparat die unterschiedlichsten Werte und Beurteilungen abzulesen. Es wäre notwendig, eine nach klinischen Gesichtspunkten aufgestellte einheitliche Methode heranzuziehen, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Die wesentlichsten Prüfungsmethoden für Antacida beziehen sich auf die Feststellung des Säurebindungsvermögens. Bei der einfachen Titration ist die Auswahl des Indikators ein wichtiger Faktor, der die quantitativen Versuchsergebnisse beeinflusst. In geringerem Maße spielen Zeit und Temperatur eine Rolle. An Hand von Versuchen zeigt Oelkers (55), wie unterschiedliche Werte des Säurebindungsvermögens, bezogen auf 1,0 g, sich bei Änderung der Konzentration des Antacidum in der 0,1 n-Salzsäure ergeben. In Untersuchungen über den Wirkungswert einer Anzahl handelsüblicher Antacida weisen Ohnesorge (32) und Tepe (53) auf die schlechte Zerfallbarkeit der Tabletten einzelner in dieser Form vorliegenden Präparate hin und der dadurch bedingten unerwünschten Verzögerung des Wirkungseintrittes. Da bei den eigenen Versuchen alle drei Substanzen in Pulverform verwendet wurden, kann hierüber keine Aussage gemacht werden.

Die Prüfung mittels der Titrationsmethode gibt in jedem Falle nur ein unvollständiges Urteil über das Säurebindungsvermögen eines Antacidum.

Eine viel genauere In-vitro-Methode, die eine Aussage über das Verhalten und das Pufferungsvermögen antacider Mittel zuläßt, ist in der fortlaufenden elektrometrischen pH-Messung mit Hilfe des Ionometers gegeben. Hierbei ist die Berücksichtigung des Zeitfaktors (rasch einsetzende und lang anhaltende Wirkung) wichtig. Clemow und Lowry (38) sowie Booth und Dale (37) haben vergleichende Untersuchungen einiger Antacida mit verschiedenen Methoden der elektrometrischen pH-Messung ausgeführt. Im einzelnen weichen die verschiedenen Methoden oft nur geringgradig voneinander ab; jedoch in einigen Fällen wird durch die Variation der Versuchsanordnung eine erhebliche Änderung der Ergebnisse herbeigeführt. Unter anderem weisen die Autoren darauf hin, daß eine Änderung der Intensität, mit der die Antacida-Salz-

säureaufschwemmung gerührt wird, einen Unterschied im Reaktionsverlauf hervorruft. Für Aluminiumhydroxyd und Ultin konnten in den eigenen Versuchen keine nennenswerten Unterschiede verzeichnet werden zwischen den beiden Methoden a) ständig mit Rührwerk b) nur alle 5 Minuten etwa 15 Sekunden mit einem Glasstab gerührt, wohl aber für Magnesiumtrisilikat.

Um einen Vergleich durchführen zu können, wurden in den eigenen Versuchen immer nur ein, höchstens zwei Faktoren geändert. Doch lassen sich da bereits Unterschiede aus den graphischen Darstellungen ablesen. Wenn nun die Versuche in mehreren Punkten gleichzeitig voneinander abweichen, ist es gut vorstellbar, daß für ein Präparat ganz unterschiedliche Beurteilungen zustande kommen. Andererseits tritt bei einem Vergleich der Versuchsergebnisse hier doch immer wieder das für das jeweilige Antacidum charakteristische Bild hervor. Beim Magnesiumtrisilikat ist es der rasche Anstieg, auf den bald ein kurzer Abfall folgt, der, noch einmal über eine gewisse Strecke abgefangen, sich dann endgültig sehr schnell vollzieht. Für Ultin und Aluminiumhydroxyd ist es die gleichmäßige, verlängerte Wirkung der Pufferwirkung, die deutlich wird, wobei das Ultin aber auch die gewünschte schnelle Anfangswirkung ähnlich der des Magnesiumtrisilikates zeigt.

Die Adsorptionsversuche werden zu allgemeinen Prüfungen antacider Stoffe nicht direkt herangezogen, sie stellen aber doch eine für die Beurteilung wertvolle Ergänzung dar. Der quantitative und qualitative Nachweis geben hierbei Aufschluß über die adsorptiven Fähigkeiten der geprüften Substanzen. Bei den eigenen Versuchsergebnissen fällt auf, daß die Adsorption von Methylenblau, gelöst in 0,1 n-Salzsäure, ebenso groß bzw. zum Teil größer ist als die bei der wässrigen Methylenblaulösung. Das auf der oberflächenaktiven Wirkung der in kolloidaler Verteilung aufgelösten Substanzen beruhende Adsorptionsvermögen wird also durch ein saures Milieu und durch die zusätzliche Säurebindung nicht gehemmt. Wenn die eigenen Versuchsergebnisse vielfach niedrigere Werte aufweisen als in der Arbeit von Mutch (11), so hat dies seinen Grund in der Abänderung der Versuchsanordnung, möglicherweise auch in der andersartigen Beschaffenheit des Ausgangsmaterials.

Zu der Auswertung des Versuches der experimentell erzeugten Ulcera ist zunächst zu sagen, daß eine behutsame und schonende Behandlung des Materials, also des Magens, erforderlich ist.

Ein Nachteil der Methode nach Roulet ist es, daß nicht bei allen Versuchstieren Ulcerationen erzeugt werden. Roulet bezeichnet diese Tiere als histaminresistent; ein günstigeres Resultat könnte vielleicht mit einer von Overzier

(42) beschriebenen Methode erzielt werden.

Die Bewertung der Tierversuche in der Art, wie sie Pauls u. a. (52) vorgeschlagen haben, kann eine histologische Untersuchung nicht ersetzen; sie läßt sich allenfalls bei kurzfristigen Versuchen anwenden und bei einer Methode, mit der im Kontrollversuch mit Sicherheit bei 100 % der Tiere Ulcera erzeugt werden. Die subjektive Beurteilung des durchschnittlichen Grades der Ulceration stellt für eine vergleichende Auswertung immer eine Fehlerquelle dar.

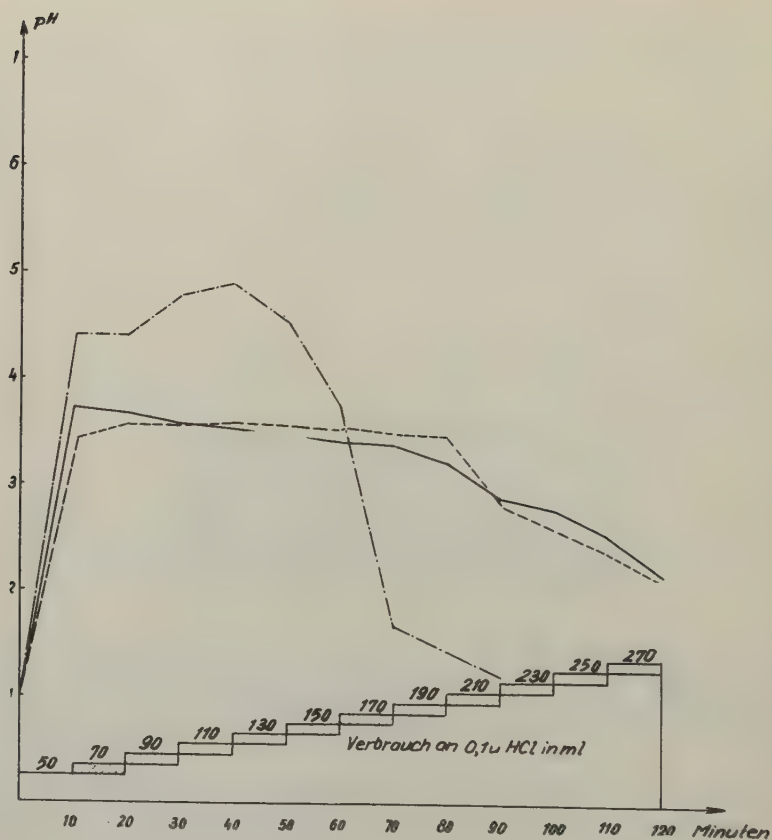
Der therapeutische Wert des Ultins bei Magen- und Duodenalgeschwüren liegt einerseits in der Bindung überschüssiger Salzsäure des Magensaftes, andererseits aber auch in der adstringierenden und damit sekretionshemmenden Wirkung, hervorgerufen durch die Freisetzung von Aluminium-Ionen bei der Umsetzung von Ultin mit der Salzsäure des Magens.

VI. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Nach kritischer Erörterung von Zweck und Anwendung therapeutisch gebräuchlicher Antacida werden die Eigenschaften des "idealen Antacidums" umrissen. Anschließend werden Ergebnisse vergleichender Untersuchung über die Antacida Aluminium-Magnesiumsilicopolyhydrat (Ultin [®]), Magnesiumtrisilikat und kolloidales Aluminiumhydroxyd mitgeteilt. Die Ergebnisse sind folgende:

1. Ultin, Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd zeigen nach den Ergebnissen der Titrationsanalyse ein starkes Säurebindungsvermögen. Auf die Gewichtseinheit der Trockensubstanz bezogen binden Ultin und Magnesiumtrisilikat etwa gleich viel Säureäquivalente und beide wesentlich mehr als Aluminiumhydroxyd. Die maximale Säurebindung wird von den drei Antacida praktisch nach 4 Stunden erreicht.
2. Nach laufenden elektrometrischen pH-Messungen besitzen Ultin, Aluminiumhydroxyd im pH-Bereich 3 - 4 ein starkes protrahiertes Pufferungsvermögen. Mit Magnesiumtrisilikat wird eine geringere Pufferung im Bereich zwischen pH 5,0 und 7,0 erreicht.
3. Ultin, Magnesiumtrisilikat und Aluminiumhydroxyd haben ein beachtliches Adsorptionsvermögen für Methylenblau und Histamin. Das Adsorptionsvermögen von Magnesiumtrisilikat ist größer als dasjenige von Ultin und Aluminiumhydroxyd.
4. Die durch Histamin-Antihistaminbehandlung ausgelöste Bildung von Ulcerationen der Magenschleimhaut wird durch Ultin signifikant vermindert.

Für die Themenstellung und Überlassung
der vorliegenden Arbeit sowie die zahlrei-
chen Hinweise und die jederzeit hilfsbereite
Unterstützung darf ich meinen besonderen
Dank Herrn Professor Dr. K. Zipf an die-
der Stelle zum Ausdruck bringen.

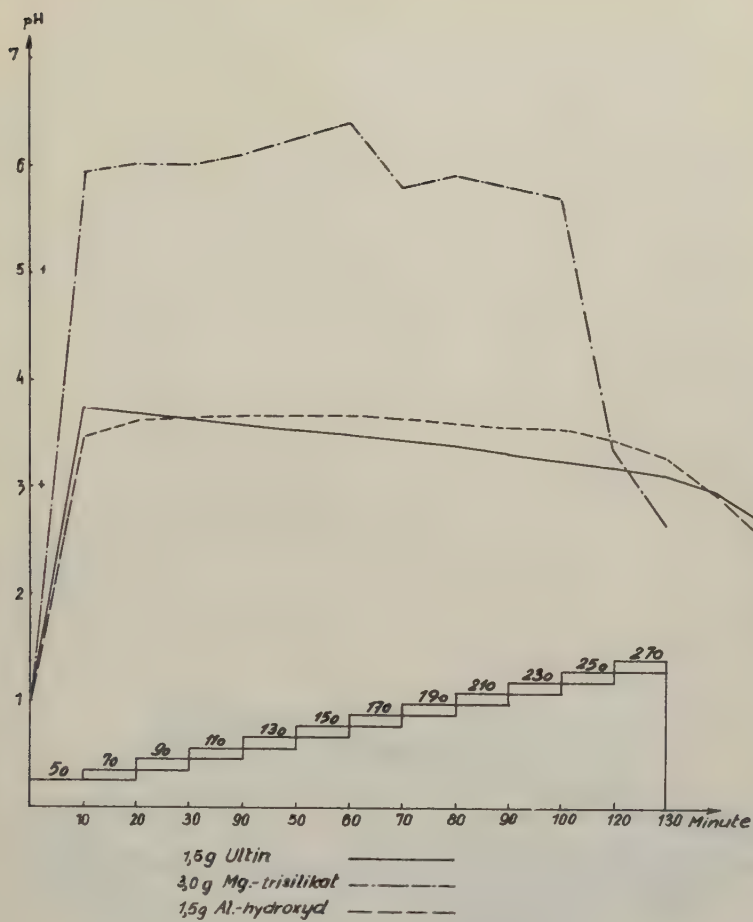


1,0g Ultin

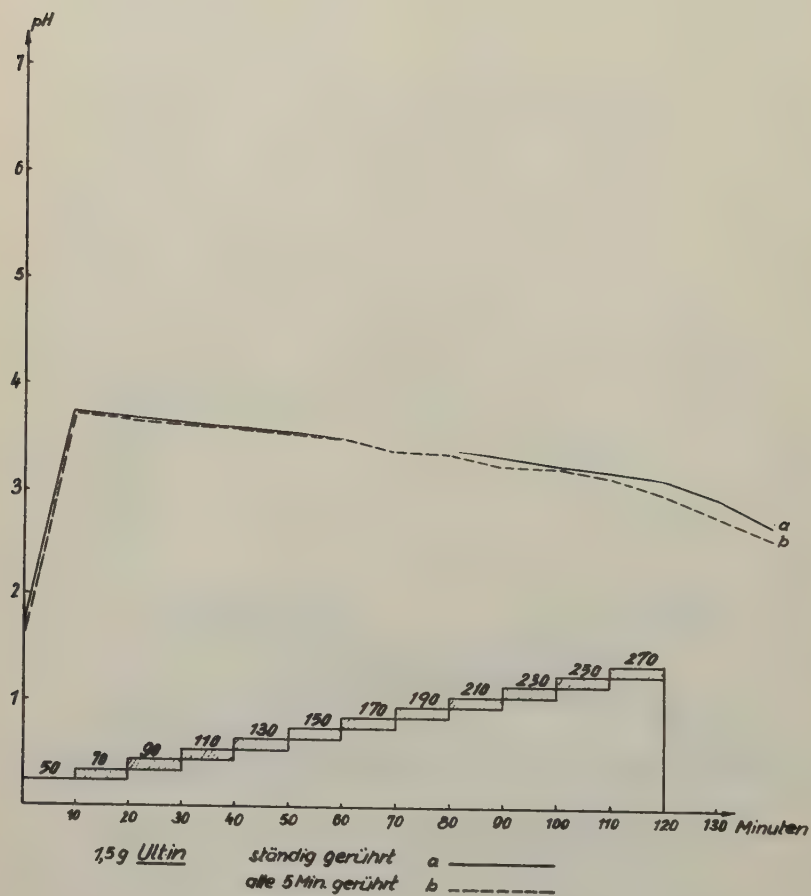
2,0g Magnesiumtrisilikat

1,0g Aluminiumhydroxyd

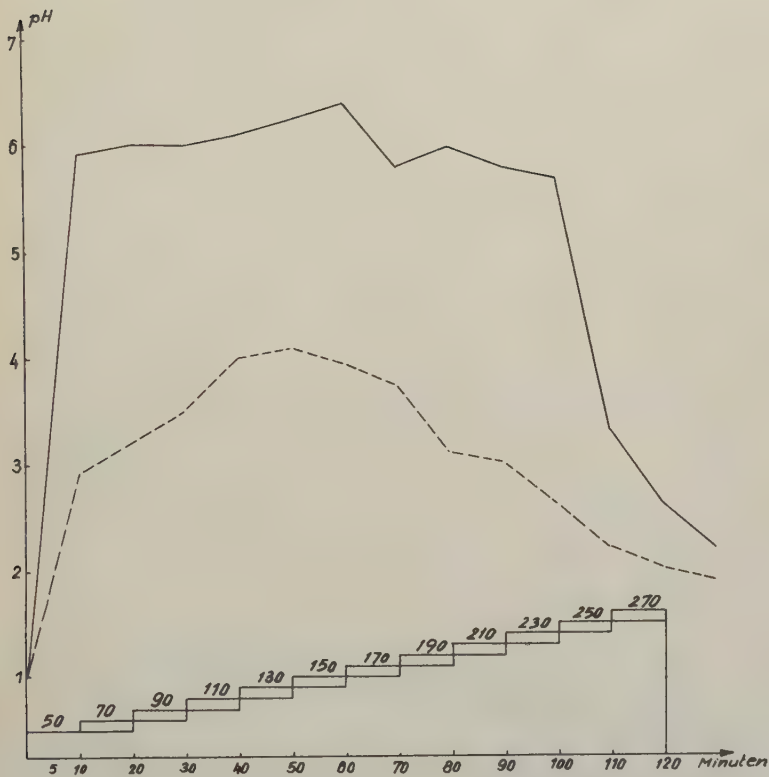
Figur 1



Figur 2

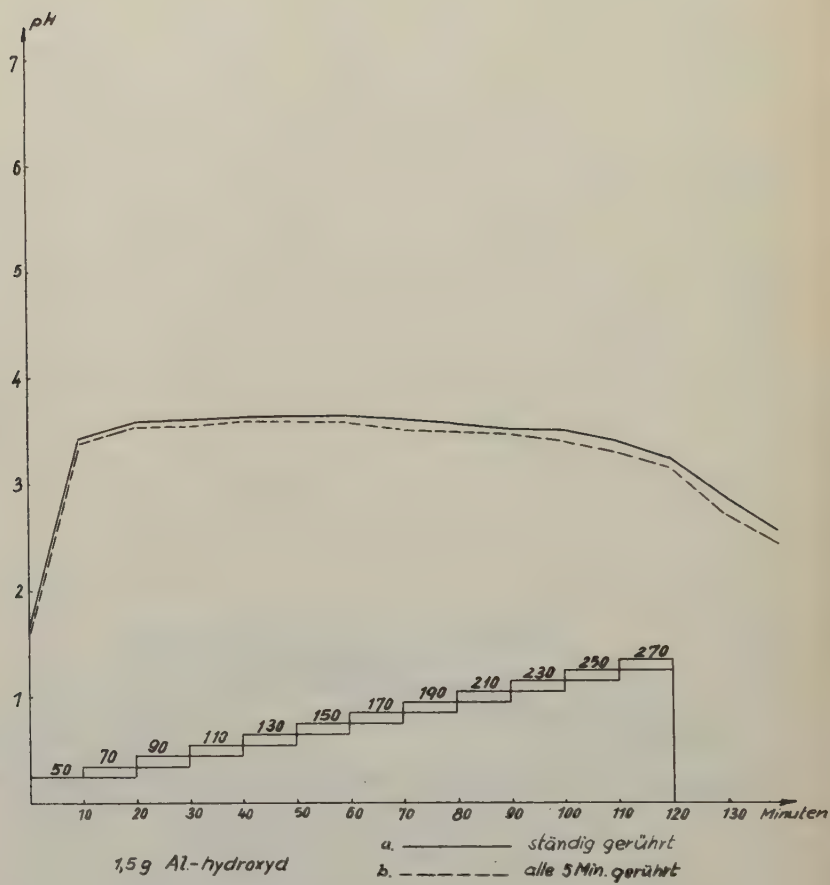


Figur 3

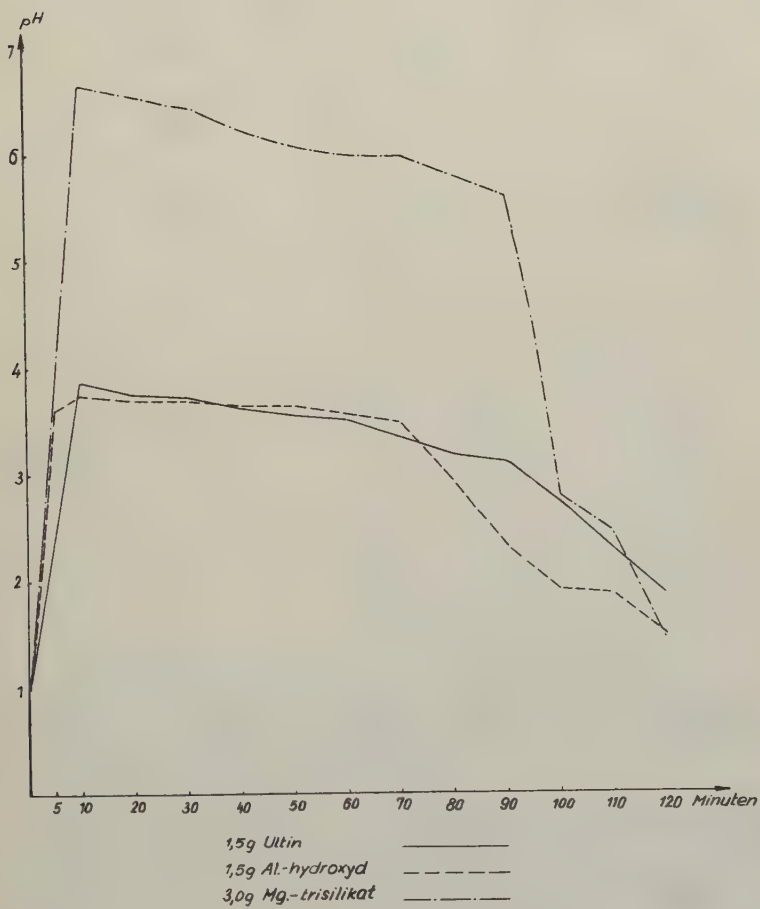


3,0g. Mg.-trisilikat ——— ständig gerührt
 ----- alle 5 Min. gerührt

Figur 4



Figur 5



Figur 6

Substanz	Methylenblau-Adsorption in wässriger Lösung in mg/g Trockensubstanz nach	
	24 Stunden	48 Stunden
Ultin	44,6	54,3
Mg-trisilikat	106,4	116,4
Al(OH) ₃	61,7	84,2

Abb. 1

Substanz	Methylenblau - Adsorption in 0,1n HCl-Lösung nach 24. Stunden mg/g Trockensubstanz
Ultin	47,1
Mg-trisilikat	71,8
Al(OH) ₃	70,1

Abb 2

VII. LITERATURNACHWEIS

1. Hauschild, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1956
2. Bernard, Claude Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 11, 615 (1894)
3. Bennet, F. I. Brit. med. J. 1923, I, 366
4. Kantor, J. L. J. amer. med. Assoc. 81, 816 (1923)
5. Zoltan, S. Dtsch. Arch. Klin. Med. 168, 368 (1930)
6. Becker, K. P. Dtsch. Arch. Klin. Med. 177, 115 (1934)
7. Mahler, P. Med. Klinik 1934, 1520, 1550
8. Boyd, Th. E. Amer. J. Physiol. 71, 464 (1924)
9. Crohn, B. B. Amer. J. med. Sci. 155, 801 (1918)
10. Adams, W. L. Arch. int. Med. 63, 1030 (1939)
11. Mutsch, N. Brit. med. J. 1936, I, 143, 205, 254
12. Reid, C. G. Amer. J. digest. Dis. 6, 267 (1939)
13. Kraemer, M. Amer. J. digest. Dis. 5, 422 (1938);
8, 56 (1941)
14. West, E. S. und Amer. J. digest. Dis. 12, 199 (1945)
C. Pennoyer
15. Kirsher, J. B. Amer. J. digest. Dis. 8, 160 (1941)
16. Boyd, L. J., W. R. Russ Rev. Gastroenterol. 9, 20 (1942)
und Barowsky, H.
17. Smith, F. H. Gastroenterology 8, 494 (1947)
18. Fauley, G. B., S. Freeman, Ivy A. D. Atkinson, A. J. u. H. S. Wiggodsky Arch. Int. Med. 67, 563 (1941)
19. Schifftrin, M. J. und Amer. J. digest. Dis. 8, 215 (1941)
S. A. Komarov
20. Beazall, J. M., C. R. Schmidt u. A. C. Ivy Amer. J. digest. Dis. 5, 164 (1938)
21. Grondahl, R. D. und Amer. J. digest. Dis. 12, 197 (1945)
E. S. West
22. Hoffman, W. S. und Gastroenterology 6, 50 (1946)
H. A. Dyniewicz
23. Dieselben: Gastroenterology 5, 512 (1945)

24. Waisbren, B.A. und Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 73, 73 (1950)
Jean S. Hueckel:
25. Martin, G.J. und Gastroenterology 6, 315 (1946)
J. Wilkinson
26. DBP Nr. 862 936, Klasse 30 h, Gruppe 202
27. Kraus, H. Inaugural-Dissertation (med.)
Tübingen (1952)
28. Gore, D.N., B.K.
Martin und M.P.
Taylor J. Pharm. Pharmacol. 5, 686 (1953)
29. Schenk, J. Schweiz. med. Wschr. 84, 1418 (1954)
30. Brindle H. J. Pharm. Pharmacol. 5, 692 (1953)
31. Hefferen, J.J.,
G. Schrottenboer,
W. Wolman J. Amer. Pharm. Assoc. 45, 564 (1956)
32. Ohnesorge, G. Münch. med. Wschr. 2, 46 (1956)
33. Katsch, G. und Handbuch der inneren Medizin,
H. Pickert Bd. III, 1, 510
Springer/Berlin, Göttingen (1953)
34. British Pharmacopeia 1953, 316
35. Pharmacopeia of the United States XV, 35, 387
36. Armstrong, J.,
A.S. Beidas, P.J.
Craik und W.H.
Stephenson J. Pharm. a. Pharmacol. 7, 862 (1955)
37. Booth, R.E. und J. Am. Pharmac. Ass. XLIV, 694 (1955)
J.K. Dale
38. Clemow, P.R. und J. of Pharm. Pharmacol. 6, 610 (1954)
J.W. Lowry
39. Fuchs, Ch. Drug and Cosmetic Industry 64, 6, 692 (1949)
40. Armstrong, J. und J. Pharm. Pharmac. 5, 672 (1953)
M. Martin
41. Shay, H. Gastroenterology 5, 43 (1945)
42. Overzier, Cl. Zschr. f. ges. inn. Med. 10, 461 (1955)
43. Madden, R.J. und Gastroenterology 18, 119 (1951)
H.H. Ramsburg
44. Haas, H. Histamin und Antihistamin
I. 1951
II. 1952
Ed. Cantor, Aulendorf

45. Hefferen, J. J., G.
Schrotenboer und
W. Wolman J. Am. Pharm. Ass. XLV, 564 (1956)
46. Matsueda, A. Klin. Wschr. 10, 2265 (1931)
47. Büchner, F. und
F. Schneider Klin. Wschr. 10, 522 (1931)
48. Deutsch, E. und
H. Thaler Virchow Arch. Path. Anat. 320, 134 (1951)
49. Bürkle, de la
Camp, H. Zbl. Chir. 220, 31 (1929)
50. Harrison, J. W. E.
Packmann, E. W., Guth
P. S., Back, N. und
W. S. Chernick J. Am. Pharm. Ass. XLIV, 123 (1955)
51. Roulet, F. Schweiz. Med. Wschr. 79, 749 (1949)
52. Pauls, F. M. A. Gastroenterology 8, 77 (1947)
53. Tepe, H. J. Dt. Med. Wschr. 80, 891 (1955)
54. Grote, J. W. und
M. Woods J. of Am. Pharm. Ass. XLII, 319 (1953)
55. Oelkers, H. A. Therapie der Gegenwart 91, 138 (1952)
56. Zupko, A. G. J. of Am. Pharm. Ass. XLV, 208 (1956)

LEBENS LAUF

Am 30. Januar 1926 wurde ich, Ernst-Albrecht Gelb, als zweiter Sohn des Reg.-Baumeisters Albrecht Gelb und dessen Ehefrau Charlotte, geb. Prochnow, in Berlin geboren.

Von 1932 bis 1935 besuchte ich die Volksschule meiner Heimat Zoppot bei Danzig. Anschließend trat ich in das dortige Realgymnasium ein. Im Jahre 1943 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Kurze Zeit danach wurde ich zum Arbeitsdienst und später zur Wehrmacht einberufen.

Zum Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich bei der Tierärztlichen Fakultät der Universität München nach Ableistung eines halbjährigen Aufbaudienstes. Nach neun Semestern schloß ich das tierärztliche Studium nach dem Wintersemester 1954/55 mit dem Staatsexamen ab.

Nun beschäftigte ich mich mit der Dissertationsarbeit, leistete die halbjährige Praktikantenzeit ab und erhielt am 30.7.1957 die Bestallung als Tierarzt. Seit dieser Zeit bin ich als Assistent tätig.

